

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2021.13.012
文章编号: 1005-8982 (2021) 13-0065-06

综述

RNA结合蛋白ELAVL1与肿瘤进展的关系研究*

陈禹鑫¹, 殷文婕¹, 蒋壮², 徐彤¹, 许之阳¹, 周永平³, 戴途³, 王浩³

[1. 南京医科大学第一临床医学院 临床医学系, 江苏 南京 210029; 2. 南通大学医学院 临床医学系, 江苏 南通 226019; 3. 南京医科大学附属无锡第二医院 (南通大学附属无锡临床医学院), 江苏 无锡 214002]

摘要: 胚胎致死性异常视觉样蛋白1(ELAVL1/HuR)是一种RNA结合蛋白, 通过与特定的mRNA结合参与转录后调控, 从而影响细胞增殖、凋亡、分化等生物学行为。近年来研究表明, ELAVL1与肿瘤细胞的增殖、血管生成、侵袭、转移及耐药性明显相关。本文就ELAVL1蛋白与肿瘤进展关系展开综述。

关键词: RNA结合蛋白; 胚胎致死性异常视觉样蛋白1; 肿瘤

中图分类号: R73-3

文献标识码: A

Review on relationship between RNA-binding protein ELAVL1 and tumor progression*

Yu-xin Chen¹, Wen-jie Yin¹, Zhuang Jiang², Tong Xu¹, Zhi-yang Xu¹,
Yong-ping Zhou³, Tu Dai³, Hao Wang³

[1. Department of Clinical Medicine, The First Clinical Medical College of Nanjing Medical University, Nanjing, Jiangsu 210029, China; 2. Department of Clinical Medicine, Medical School of Nantong University, Nantong, Jiangsu 226019, China; 3. Nanjing Medical University Affiliated Wuxi Second Hospital (Wuxi Clinical College affiliated to Nantong University), Wuxi, Jiangsu 214002, China]

Abstract: ELAVL1/HuR is a kind of RNA-binding protein, which belongs to a member of the embryonic lethal abnormal vision (ELAV) family. It selectively stabilizes particular mRNAs and involves in post-transcriptional regulation to mediate a variety of cell behaviors including proliferation, apoptosis, and differentiation. Recent studies show that ELAVL1 is closely related to tumor proliferation, neoangiogenesis, invasion, metastasis, and resistance to cancer therapy. This review gives an overview on the relationship between ELAVL1 and tumor progression.

Keywords: rna-binding protein; embryonic lethal abnormal visual protein 1; neoplasms

胚胎致死异常视觉蛋白1(embryonic lethal abnormal vision like 1/human antigen R, ELAVL1/HuR)是一种参与分化和应激反应的RNA结合蛋白, 主要通过稳定信使RNA(messenger RNA, mRNA)发挥作用^[1]。ELAVL1蛋白包含3个与其他RNA结合蛋白具有高度同源性的RNA识别基序(RNA recognition

motif, RRM)。前2个识别序列(RRM1和RRM2)在RNA结合处形成裂缝, 而RRM3对于稳定RNA蛋白复合物起到重要作用。ELAVL1蛋白的RRM2和RRM3之间存在1个“基本铰链区”(hinge region, HR), 该区域与其他RNA结合蛋白同源性较低。ELAVL1蛋白内的HR区带有一个ELAVL1蛋白核质

收稿日期: 2020-12-10

* 基金项目: 江苏省无锡市卫健委青年项目(No: Q201824); 南通大学临床医学专项(No: 2019JZ022)

[通信作者] 王浩, E-mail: wangyenn@sina.cn

穿梭序列,这对 ELAVL1 蛋白穿梭细胞核至关重要^[2]。ELAVL1 蛋白与靶 mRNA 的 3'-端非翻译区(3'-untranslated region, 3'-UTR)含 AU 元素(AU-rich elements, ARE)等元件识别并结合,从而调控靶 mRNA 的稳定性和翻译能力^[3]。

ELAVL1 蛋白是核质穿梭蛋白。对 ELAVL1 蛋白的核穿梭机制,目前发现至少有 3 种信号通路与 ELAVL1 蛋白的转运有关^[4]。第 1 种是 p38 丝裂原活化蛋白激酶(p38 mitogen-activated protein kinase, p38-MAPK)通路。在胶质母细胞瘤中,未激活的 p38-MAPK 与 MAPK 激活的蛋白激酶 2(MAPK activated protein kinase 2, MK2)以无活性复合物形式存在于细胞核中。白细胞介素-1 β (interleukin-1 β , IL-1 β)激活 MAPK 激酶 6,后者进一步磷酸化 p38-MAPK。活化的 p38-MAPK 将 MK2 上 334 位的苏氨酸残基磷酸化,从而激活 MK2,并暴露 MK2 与 ELAVL1 蛋白的结合位点。ELAVL1 蛋白与 IL-6 mRNA 的 ARE 结合后,与活化的 MK2 形成复合物,触发核穿梭^[5]。第 2 种为蛋白激酶 C (protein kinase C, PKC) 通路。PKC 是由至少 10 种不同的亚型组成的丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶家族。在人系膜细胞(human mesangial cells, HMC)中,血管紧张素 II(Angiotension II, AngII)与细胞膜血管紧张素 1 型受体(angiotension type 1 receptor, AT1)结合后,激活 PKC 并诱导其进入细胞核。活化的 PKC 磷酸化 RRM3 上 318 位的丝氨酸残基,促进 ELAVL1 蛋白与靶 mRNA 实现核穿梭^[6]。第 3 种为 AMP 激活激酶(adenosine 5'-monophosphate-activated protein kinase, AMPK)通路。AMPK 可以通过多种方式影响哺乳动物蛋白的表达,包括转录激活^[7],蛋白质合成以及 mRNA 转录后调控,转录后调控在于 AMPK 促进 ELAVL1 蛋白从胞质穿梭入胞核^[8]。多胺通过 AMPK 调节的 importin α_1 的磷酸化和乙酰化作用,调节 ELAVL1 蛋白的亚细胞定位。多胺磷酸化激活细胞质中的 AMPK,后者触发 importin α_1 上 105 位丝氨酸残基磷酸化,又可在辅助蛋白 p300 协助下,触发 importin α_1 上 22 位赖氨酸残基乙酰化。活化的 importin α_1 与 ELAVL1 蛋白结合,促进 ELAVL1 蛋白进入细胞核^[9]。AMPK 在 3'-UTR 区域存在其他信号调节通路,提示 ELAVL1 与 AMPK 之间可能存在其他调控机制^[10]。

ELAVL1 蛋白与靶 mRNA 结合,从细胞核穿梭

进入细胞质之后,通过磷酸化、甲基化、乙酰化、泛素化等途径活化,稳定靶 mRNA 结构,并促进相应蛋白的翻译,在疾病发展中起到一定作用^[3]。如:在肺微血管内皮细胞中,细胞核内 ELAVL1 蛋白受 p38-MAPK 磷酸化作用,结合细胞间黏附因子-1 (intercellular cell adhesion molecule-1, ICAM-1)并穿梭入胞质。胞质中精氨酸甲基转移酶-1 使 ELAVL1 蛋白 217 位精氨酸残基甲基化,稳定 ELAVL1 蛋白与 ICAM-1 mRNA 的结合,促进 ICAM-1 翻译。ICAM-1 介导中性粒细胞肺部浸润,是触发急性呼吸窘迫综合征(acute respiratory distress syndrome, ARDS)的关键因素^[11]。ELAVL1 的核质穿梭机制提示某些促进肿瘤进展的细胞因子的靶 mRNA 可能与 ELAVL1 稳定结合,进而导致肿瘤细胞内促癌因子在核质中异常分布,抑制 ELAVL1 核穿梭可能是阻止肿瘤进展的潜在手段。

1 ELAVL1 蛋白与肿瘤进展的关系

1.1 ELAVL1 蛋白与肿瘤细胞增殖

ELAVL1 蛋白可以通过与一系列增殖相关靶 mRNA 结合,并通过转录后调控,促使涉及编码细胞周期进程和细胞分裂的蛋白质的靶 mRNA 表达升高,促进肿瘤细胞的增殖。

1.1.1 ELAVL1 蛋白与雌激素受体(estrogen receptor, ER) 雌激素受体是 ELAVL1 蛋白直接结合靶点。ER 通过一系列信号传导途径促进肿瘤细胞增殖,如在乳腺癌中雌激素如雌二醇与配体结构域的结合,激活雌激素受体,导致雌激素受体二聚化,进一步与雌激素受体反应元件结合,启动位点的前增殖序列,促进肿瘤细胞增殖。多种细胞因子,如周期蛋白依赖激酶 7(cyclin-dependent kinases 7, Cdk7)、表皮生长因子(epidermal growth factor, EGF)、IL-1 β 、肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)等,可在雌激素受体的不同位点导致雌激素受体磷酸化,促进前增殖序列的激活^[12]。ELAVL1 蛋白在乳腺癌细胞中表达与 ER 阳性率呈正相关,并可以促进细胞肿瘤增殖能力。而地西他滨通过降低 ELAVL1 蛋白的转录后调控水平来抑制 ER 阳性乳腺癌细胞增殖能力^[13]。目前研究发现,雌激素受体阳性的乳腺癌细胞中,人类表皮生长因子受体 2(human epidermal growth factor receptor-2, ERBB2, formerly HER2)基因

表达升高, ELAVL1 蛋白调节可调控 ERBB2 的表达。细胞核中 ELAVL1 蛋白与 ERBB2 mRNA 3'-UTR 识别并结合, 提高 ERBB2 的表达水平^[14]。

1.1.2 ELAVL1 蛋白与环氧合酶-2(Cyclooxygenase-2, COX-2) COX-2 负责前列腺素 E2(Prostaglandin E2, PGE2) 等前列腺素的生成^[15], 目前研究发现 PGE2 的异常高表达有促癌作用^[16]。正常细胞中, COX-2 仅分布于胃、肾、中枢神经系统以及女性生殖系统。肿瘤组织中, COX-2 活性明显增强^[17]。COX-2 是 ELAVL1 的直接结合靶点, ELAVL1 蛋白在细胞核中与 COX-2 mRNA 3'-UTR 结合, 稳定 COX-2 mRNA 结构, 使 COX-2 转录水平提高^[18]。COX-2 与 ELAVL1 蛋白显著相关, 共同作用于肿瘤细胞增殖。COX-2 可通过上调 B 细胞淋巴瘤相关基因 2(B-cell lymphoma-2, Bcl-2) 抗凋亡; 上调表皮生长因子受体(epidermal growth factor receptor, EGFR) 进行肿瘤生长; 通过与 phosphatidylinositol 3 kinase/protein kinase B (PI3K/AKT) 的相互作用促进肿瘤组织炎症反应^[19]。COX-2 与 ELAVL1 蛋白结合后, 可调控肿瘤细胞抗凋亡能力。目前发现该过程受半胱氨酸天冬氨酸蛋白酶-3(Caspase-3) 介导。细胞凋亡由内在或外在途径控制, 内在途径由 Bcl 蛋白家族成员对线粒体膜电位的破坏触发。在外源途径中, 细胞外死亡配体如 Fas1 与细胞表面受体结合, 刺激半胱氨酸天冬氨酸蛋白酶-8(Caspase-8) 裂解, 随后激活 Caspase-3, 启动细胞凋亡。ELAVL1 与 COX-2 mRNA 结合并稳定其结构, 促进 COX-2 转录, 细胞内过表达的 COX-2 抑制 Caspase-3 的活化, 从而抑制细胞凋亡, 促进肿瘤细胞增殖^[20]。ELAVL1 蛋白在 PKC 作用下发生磷酸化, 实现核穿梭, 敲除 PKC 后, ELAVL1 蛋白核穿梭受抑制, COX-2 在细胞中表达降低^[21]。另有研究发现, ELAVL1 蛋白通过稳定核内白细胞介素-18 (Interleukin-18, IL-18) mRNA 3'-UTR, 通过 c-Jun 氨基末端激酶(c-Jun N-terminal kinase JNK) 实现核穿梭, 使细胞内 IL-18 表达水平上升。IL-18 进一步对 COX-2 mRNA 转录后调控, 促进细胞内 COX-2 水平升高, COX-2 激活 EGFR 促进肿瘤细胞的增殖^[22]。因此, COX-2 与多种细胞因子相互作用, 促进肿瘤增殖, ELAVL1 可放大 COX-2 在肿瘤细胞增殖方面的生物学作用。

1.2 ELAVL1 蛋白与肿瘤血管生成

血管生成是肿瘤细胞生长增殖转移侵袭的重要基础。肿瘤组织可分泌多种细胞因子, 如血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor -A, VEGF-A)、缺氧诱导因子-1(hypoxia inducible factor-1, HIF-1) 等实现血管生成。近年来研究发现, ELAVL1 蛋白可与多种细胞因子相互作用, 促进肿瘤血管生成。

1.2.1 ELAVL1 蛋白与 VEGF-A 血管内皮生长因子家族由 VEGF-A、VEGF-B、VEGF-C、VEGF-D 和 VEGF-E 组成。VEGF-A 促进血管生成受整合素 α_x 调控。整合素 α_x 诱导 VEGFR-A 与血管内皮生长因子受体-2(vascular endothelial growth factor receptor-2, VEGFR-2) 识别并结合, 使 VEGFR-2 自身酪氨酸残基磷酸化。活化的 VEGFR-2 触发下游 Src 同源区 2 (steroid receptor coactivator homology domain 2, SH2), 包括细胞外信号调节激酶 1/2 (extracellular regulated protein kinases 1/2, ERK1/2)、p38-MAPK 和 PI3K/Akt, 通过一系列级联反应, 促进血管生成^[23]。ELAVL1 蛋白与 VEGF-A 存在显著关联, 在模拟缺氧环境下, 肿瘤细胞中 ELAVL1 蛋白与 VEGF-A 水平明显上调^[24]。ELAVL1 蛋白通过与 VEGF-A mRNA 3'-UTR 结合, 增加 VEGF 的表达, 促进血管生成^[25]。细胞中除了有 ELAVL1 蛋白与 VEGF-A 相互作用, 还存在 miR-200 与 ELAVL1 竞争性抑制, 两者处于动态平衡, 平衡被打破时则血管形成过度, 原因在于 VEGF-A mRNA 3'-UTR 存在 miR-200 结合位点, 该位点与 ELAVL1 结合位点重叠, 当 miR-200 结合时, 可阻碍 ELAVL1 蛋白与该位点的结合, 进而抑制肿瘤血管的生成^[26]。

1.2.2 ELAVL1 蛋白与 HIF-1 HIF-1 是两种由缺氧诱导因子-1 α (HIF-1 α) 和 HIF-1 β 构成的异二聚体^[27]。缺氧条件下, 转化生长因子-1 β (transforming growth factor-1 β , TGF-1 β) 激活 Smad 通路, 激活的 Smad3 蛋白促进 HIF-1 水平升高, 从而激活 VEGF 转录, 进而促进血管生成^[28]。ELAVL1 蛋白与 HIF-1 之间的功能联系, 在常氧条件下, HIF-1 α 在脯氨酰羟化酶作用下羟基化, HIF-1 活性下降。肿瘤细胞如果常处于缺氧环境中, 则脯氨酰羟化酶活性下降, HIF-1 活性增强, 暴露其 mRNA 3'-UTR 上 ELAVL1 结合位点, ELAVL1 蛋白识别并结合后, 稳定其结构, 促使 HIF-1 表达上调。HIF-1 与 Smad3 协同作

用促进血管生成^[28]。上述研究发现, HIF-1作为肿瘤血管生成的重要细胞因子, 其在细胞内的表达水平可能受ELAVL1转录后调控影响。ELAVL1可能是促进肿瘤微环境中新生血管形成的重要分子。

1.3 ELAVL1蛋白与肿瘤侵袭、转移

肿瘤侵袭是指恶性肿瘤细胞从其起源部位向周围组织浸润的过程, 其标志是肿瘤细胞突破基底膜。肿瘤转移是恶性肿瘤细胞从原发部位侵入淋巴管、血管或体腔, 至靶组织或靶器官, 形成与原发肿瘤不连续而组织学类型相同的肿瘤。ELAVL1与多种细胞因子相互作用, 影响肿瘤的侵袭与转移。

1.3.1 ELAVL1蛋白与Snail家族 Snail家族是一类锌指转录因子, 包括Snail1、Snail2、Snail3。这3种Snail因子结合基因启动子序列, 调节基因表达。Snail在上皮间充质转化(epithelial mesenchymal transformation, EMT)的调节中起关键作用, EMT是上皮性肿瘤侵袭和转移的主要原因^[29]。Snail蛋白表达水平的升高会诱导EMT, 并增强肿瘤细胞的体外迁移和侵袭以及体内转移^[30-31]。ELAVL1蛋白通过与Snail相互作用, 促进肿瘤侵袭与转移, 主要机制为: ELAVL1蛋白识别并结合Snail mRNA 3'-UTR, 稳定Snail mRNA, 提高Snail转录水平, 促进Snail合成, 过表达的Snail通过Snail-ETV7-SERPINE1通路下调钙黏蛋白表达, 促进EMT, 导致肿瘤细胞侵袭性、转移性增强^[32]。另外, 极性蛋白Scribble调控ELAVL1蛋白与Snail的相互作用。Scribble是极性蛋白复合物的重要组成成分, 定位在上皮细胞顶端。多种恶性肿瘤中, Scribble过表达促进肿瘤细胞侵袭与转移。一方面, ELAVL1通过与Snail mRNA 3'-UTR结合促进Snail转录水平提高, 另一方面, ELAVL1蛋白与Scribble mRNA 3'-UTR识别并结合, Scribble转录增加, 作为p38-MAPK通路激动剂, 促进ELAVL1核穿梭, 间接促进Snail的转录水平, 加速EMT进程^[33]。

1.3.2 ELAVL1蛋白与基质金属蛋白酶-9(Matrix metalloproteinase-9, MMP-9) 基质金属蛋白酶家族(matrix metalloproteinases, MMPs)是一类依赖锌的内肽酶, 具有20多个不同的成员, 其中, MMP-9因其可降解细胞外基质, 在肿瘤转移侵袭方面起重要作用^[34]。在乳腺癌细胞与骨肉瘤细胞中已证实ELAVL1与MMP-9存在相互作用^[35-36]。ELAVL1蛋白通过与

MMP-9 mRNA 3'-UTR结合, 在胞质中MMP-9表达升高, 细胞外基质降解增多, 肿瘤细胞侵袭性与转移性显著提升^[37]。肿瘤的转移与侵袭是目前治疗肿瘤的一大难点, ELAVL1与Snail家族和MMP-9之间的相互作用关系提示ELAVL1在肿瘤转移与侵袭方面可能发挥重要作用。

1.4 ELAVL1蛋白与肿瘤耐药性

肿瘤多重耐药(multidrug resistant, MDR)是导致肿瘤治疗失败的主要原因之一, ELAVL1蛋白与肿瘤耐药性可能存在关联^[38]。ELAVL1蛋白通过转录后调节三磷酸腺苷结合盒(adenosine triphosphate binding cassette, ABC)转运蛋白家族的蛋白质直接促进耐药性。该过程中, ELAVL1在蛋白在靶mRNA的翻译的调节中可能起重要作用。ELAVL1蛋白结合在内部核糖体进入位点(internal ribosomal entry site, IRES), 通过PKC磷酸化的方式, 完成核穿梭, 上调Caspase-2的翻译。高表达的Caspase-2增强肿瘤细胞抗凋亡能力, 降低对抗肿瘤药物的敏感性^[39]。细胞相关蛋白P-糖蛋白(P-glycoprotein)是一种ATP依赖性膜转运蛋白, 属于ABC转运蛋白家族成员。P-糖蛋白不仅可以通过泵作用机制将细胞内的化疗药转运至细胞外, 而且可以通过与细胞内化疗药物形成耦合物使细胞内化疗药物浓度再分布, 最终形成肿瘤耐药^[40]。研究发现, ELAVL1可与MiR-19b结合, 该复合物稳定P-糖蛋白mRNA结构, 并激活p38/MAPK通路完成核穿梭, 导致P-糖蛋白高表达, 最终引发肿瘤耐药^[41]。另外, 原癌基因PIM1(Pim-1 Proto-Oncogene), 一种丝氨酸-苏氨酸激酶, 调控头颈鳞状细胞癌、前列腺癌以及胰腺导管细胞癌的耐药性。PIM1通过磷酸化和灭活关键的凋亡因子和肿瘤抑制蛋白驱动耐药性, ELAVL1蛋白可结合PIM1 mRNA 3'-UTR, 从而稳定其结构, 提高转录水平, 增强肿瘤耐药性^[42]。在目前研究中发现, 长链非编码RNA(long non-coding RNA, lncRNA)如lncRNA-NR2F1-AS1、lncRNA-HANR、lncRNA-MALAT1等与肿瘤耐药性相关^[43]。目前发现ELAVL1与lncRNA之间存在相互作用, lncRNA-FENDRR可与多耐药基因1(multidrug resistance 1, MDR1)mRNA 3'-UTR区结合, 促进肿瘤细胞对化疗药物敏感, 并加速肿瘤细胞凋亡。ELAVL1与lncRNA-FENDRR竞争性结合MDR1 mRNA 3'-UTR, 下调lncRNA-FENDRR抑制肿瘤耐药

的作用, 导致 *MDR1* 基因过表达, 最终增强肿瘤耐药性^[4]。目前研究提示, ELAVL1 与肿瘤耐药性之间可能存在相应关系, 但具体机制尚不明确, 研究 ELAVL1 与导致肿瘤耐药相关基因的相互作用可能是未来研究肿瘤耐药机制的新方向。

2 结语

RNA 结合蛋白 ELAVL1 是一种核质穿梭蛋白, 在多种细胞因子作用下, 通过多种主要的信号通路完成核穿梭, 从而稳定靶 mRNA 的结构。ELAVL1 通过转录后调控, 控制结合的特定 mRNA 的表达水平以及亚细胞定位。目前研究发现, ELAVL1 与多种细胞因子相互作用, 在肿瘤细胞增殖、转移、血管生成及耐药性方面存在一定关联, 说明 ELAVL1 可能是促进肿瘤进展的一个潜在的重要因子。因此, 抑制 ELAVL1 核穿梭, 降低其在细胞质内的富集、阻断 ELAVL1 与相关靶基因 mRNA 的结合、降低 ELAVL1 与相关靶基因 mRNA 形成的耦合物的稳定性或许是未来治疗肿瘤的一个方向。通过 ELAVL1 与肿瘤耐药性关系的深入研究发现, ELAVL1 可与 miRNA、lncRNA 相互作用, 共同影响肿瘤细胞的耐药性, 具体的相互作用及激活的信号通路机制尚不明确, 这也是日后亟需解决的问题之一。另外, ELAV 家族还包括 Human antigen B (HuB)、Human antigen C (HuC)、Human antigen D (HuD), 这 3 种蛋白与 ELAVL1 之间相互作用目前尚不明确, 目前 ELAVL1 的相关研究也为 ELAV 家族其他蛋白的研究提供了一定的帮助。

参 考 文 献 :

- [1] PABIS M, POPOWICZ G M, STEHLE R, et al. HuR biological function involves RRM3-mediated dimerization and RNA binding by all three RRMs[J]. *Nucleic Acids Research*, 2019, 47(2): 1011-1029.
- [2] GRAMMATIKAKIS I, ABDELMOHSEN K, GOROSPE M. Posttranslational control of HuR function[J]. *Wiley Interdiscip Rev RNA*, 2017, 8(1): 1-15.
- [3] GARCIA-MAURINO S M, RIVERO-RODRIGUEZ F, VELAZQUEZ-CRUZ A, et al. RNA binding protein regulation and cross-talk in the control of AU-rich mRNA fate[J]. *Front Mol Biosci*, 2017, 4(1): 71-79.
- [4] DOLLER A, PFEILSCHIFTER J, EBERHARDT W. Signalling pathways regulating nucleo-cytoplasmic shuttling of the mRNA-binding protein HuR[J]. *Cell Signal*, 2008, 20(12): 2165-2173.
- [5] KULAWIK A, ENGESSER R, EHLTING C, et al. IL-1 beta-induced and p38(MAPK)-dependent activation of the mitogen-activated protein kinase-activated protein kinase 2 (MK2) in hepatocytes: Signal transduction with robust and concentration-independent signal amplification[J]. *J Biol Chem*, 2017, 292(15): 6291-6302.
- [6] DOLLER A, SCHLEPCKOW K, SCHWALBE H, et al. Tandem phosphorylation of serines 221 and 318 by protein kinase C coordinates mRNA binding and nucleocytoplasmic shuttling of HuR[J]. *Molecular and Cellular Biology*, 2010, 30(6): 1397-1410.
- [7] VANCURA A, NAGAR S, KAUR P, et al. Reciprocal regulation of AMPK/SNF1 and protein acetylation[J]. *International Journal of Molecular Sciences*, 2018, 19(11): 3314-3326.
- [8] KIM J, YANG G, KIM Y, et al. AMPK activators: mechanisms of action and physiological activities[J]. *Exp Mol Med*, 2016, 48(4): 224-235.
- [9] ZOU T, LIU L, RAO J N, et al. Polyamines modulate the subcellular localization of RNA-binding protein HuR through AMP-activated protein kinase-regulated phosphorylation and acetylation of importin α 1[J]. *Biochemical Journal*, 2007, 409(2): 389-398.
- [10] BASU S K, GONIT M, SALOTTI J, et al. A RAS-CaMKKbeta-AMPKalpha2 pathway promotes senescence by licensing post-translational activation of C/EBPbeta through a novel 3'UTR mechanism[J]. *Oncogene*, 2018, 37(26): 3528-3548.
- [11] 耿申, 吴婷, 穆先敏, 等. 细胞间黏附分子-1 在 ARDS 小鼠肺微血管内皮细胞内的表达变化 [J]. *医学研究生学报*, 2016, 29(4): 342-347.
- [12] WANG Z Y, YIN L. Estrogen receptor alpha-36 (ER- α 36): A new player in human breast cancer[J]. *Molecular and Cellular Endocrinology*, 2015, 418(1): 193-206.
- [13] PRYZBYLKOWSKI P, OBAJIMI O, KEEN J C. Trichostatin A and 5 Aza-2' deoxycytidine decrease estrogen receptor mRNA stability in ER positive MCF7 cells through modulation of HuR[J]. *Breast Cancer Res Treat*, 2008, 111(1): 15-25.
- [14] TAN S, DING K, CHONG Q Y, et al. Post-transcriptional regulation of ERBB2 by miR26a/b and HuR confers resistance to tamoxifen in estrogen receptor-positive breast cancer cells[J]. *J Biol Chem*, 2017, 292(33): 13551-13564.
- [15] HASHEMI GORADEL N, NAJAFI M, SALEHI E, et al. Cyclooxygenase-2 in cancer: A review[J]. *Journal of Cellular Physiology*, 2019, 234(5): 5683-5699.
- [16] NAKANISHI M, ROSENBERG D W. Multifaceted roles of PGE2 in inflammation and cancer[J]. *Seminars in immunopathology*, 2013, 35(2): 123-137.
- [17] BOURN J, PANDEY S, UDDIN J, et al. Detection of tyrosine kinase inhibitors-induced COX-2 expression in bladder cancer by fluorocoxib A[J]. *Oncotarget*, 2019, 10(50): 5168-5180.
- [18] MITSUNARI K, MIYATA Y, ASAI A, et al. Human antigen R is positively associated with malignant aggressiveness via upregulation of cell proliferation, migration, and vascular endothelial growth factors and cyclooxygenase-2 in prostate cancer[J]. *Transl Res*, 2016, 175(1): 116-128.

- [19] HASHEMI GORADEL N, NAJAFI M, SALEHI E, et al. Cyclooxygenase-2 in cancer: A review[J]. *J Cell Physiol*, 2019, 234(5): 5683-5699.
- [20] JANAKIRAMAN H, HOUSE R P, TALWAR S, et al. Repression of caspase-3 and RNA-binding protein HuR cleavage by cyclooxygenase-2 promotes drug resistance in oral squamous cell carcinoma[J]. *Oncogene*, 2017, 36(22): 3137-3148.
- [21] DOLLER A, HUWILER A, MULLER R, et al. Protein kinase C alpha-dependent phosphorylation of the mRNA-stabilizing factor HuR: implications for posttranscriptional regulation of cyclooxygenase-2[J]. *Mol Biol Cell*, 2007, 18(6): 2137-2148.
- [22] KO C Y, WANG W L, LI C F, et al. IL-18-induced interaction between IMP3 and HuR contributes to COX-2 mRNA stabilization in acute myeloid leukemia[J]. *J Leukoc Biol*, 2016, 99(1): 131-141.
- [23] WANG J S, YANG L N, LIANG F, et al. Integrin alpha x stimulates cancer angiogenesis through PI3K/Akt signaling-mediated VEGFR2/VEGF-A overexpression in blood vessel endothelial cells[J]. *Journal of Cellular Biochemistry*, 2018, 120(2): 1807-1818.
- [24] OSERA C, MARTINDALE J L, AMADIO M, et al. Induction of VEGFA mRNA translation by CoCl₂ mediated by HuR[J]. *RNA Biol*, 2015, 12(10): 1121-1130.
- [25] KUROSU T, OHGA N, HIDA Y, et al. HuR keeps an angiogenic switch on by stabilising mRNA of VEGF and COX-2 in tumour endothelium[J]. *British Journal of Cancer*, 2011, 104(5): 819-829.
- [26] CHANG S H, LU Y C, LI X, et al. Antagonistic function of the RNA-binding protein HuR and miR-200b in post-transcriptional regulation of vascular endothelial growth factor-A expression and angiogenesis[J]. *J Biol Chem*, 2013, 288(7): 4908-4921.
- [27] SCHODEL J, GRAMPP S, MAHER E R, et al. Hypoxia, Hypoxia-inducible Transcription Factors, and Renal Cancer[J]. *Eur Urol*, 2016, 69(4): 646-657.
- [28] CHAE K S, KANG M J, LEE J H, et al. Opposite functions of HIF-alpha isoforms in VEGF induction by TGF-beta1 under non-hypoxic conditions[J]. *Oncogene*, 2011, 30(10): 1213-1228.
- [29] SKRZYPEK K, MAJKA M. Interplay among SNAIL transcription factor, microRNAs, long non-coding RNAs, and circular RNAs in the regulation of tumor growth and metastasis[J]. *Cancers (Basel)*, 2020, 12(1): 209-231.
- [30] PARK S M, PARK S H, RYU K J, et al. Downregulation of CHIP promotes ovarian cancer metastasis by inducing Snail-mediated epithelial-mesenchymal transition[J]. *Mol Oncol*, 2019, 13(5): 1280-1295.
- [31] SANG Y, CHENG C, ZENG Y X, et al. Snail promotes metastasis of nasopharyngeal carcinoma partly by down-regulating TEL2[J]. *Cancer Commun (Lond)*, 2018, 38(1): 58-67.
- [32] DONG R, LU J G, WANG Q, et al. Stabilization of snail by HuR in the process of hydrogen peroxide induced cell migration[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2007, 356(1): 318-321.
- [33] ZHOU Y, CHANG R X, JI W W, et al. Loss of scribble promotes snail translation through translocation of HuR and enhances cancer drug resistance[J]. *J Biol Chem*, 2016, 291(1): 291-302.
- [34] HUANG H. Matrix Metalloproteinase-9 (MMP-9) as a Cancer Biomarker and MMP-9 Biosensors: Recent Advances[J]. *Sensors*, 2018, 18(10): 3249-3267.
- [35] YUAN Z, SANDERS A J, YE L, et al. Knockdown of human antigen R reduces the growth and invasion of breast cancer cells in vitro and affects expression of cyclin D1 and MMP-9[J]. *Oncol Rep*, 2011, 26(1): 237-245.
- [36] 齐巍, 李勇, 琚绍静, 等. MMP-9过表达对骨肉瘤143B细胞侵袭与迁移能力的影响[J]. *中国现代医学杂志*, 2018, 28(22): 13-18.
- [37] CUI Y H, FENG Q Y, LIU Q, et al. Posttranscriptional regulation of MMP-9 by HuR contributes to IL-1beta-induced pterygium fibroblast migration and invasion[J]. *J Cell Physiol*, 2020, 235(6): 5130-5140.
- [38] CAI J, WANG H M, JIAO X D, et al. The RNA-binding protein HuR confers oxaliplatin resistance of colorectal cancer by upregulating CDC6[J]. *Mol Cancer Ther*, 2019, 18(7): 1243-1254.
- [39] EBERHARDT, NASRULLAH, HAEUSSLER. Inhibition of Caspase-2 Translation by the mRNA Binding Protein HuR: A Novel Path of Therapy Resistance in Colon Carcinoma Cells[J]. *Cells*, 2019, 8(8): 797-817.
- [40] YANG C J, CHANG W W, LIN S T, et al. Salmonella Overcomes Drug Resistance in Tumor through P-glycoprotein Downregulation[J]. *Int J Med Sci*, 2018, 15(6): 574-579.
- [41] THORNE J L, BATTAGLIA S, BAXTER D E, et al. MiR-19b non-canonical binding is directed by HuR and confers chemosensitivity through regulation of P-glycoprotein in breast cancer[J]. *Biochim Biophys Acta Gene Regul Mech*, 2018, 1861(11): 996-1006.
- [42] BRODY J R, DIXON D A. Complex HuR function in pancreatic cancer cells[J]. *Wiley Interdisciplinary Reviews: RNA*, 2018, 9(3): 1469-1484.
- [43] WEI L, WANG X W, LV L Y, et al. The emerging role of microRNAs and long noncoding RNAs in drug resistance of hepatocellular carcinoma[J]. *Mol Cancer*, 2019, 18(1): 147-157.
- [44] ZHANG F, NI H, LI X, et al. LncRNA FENRR attenuates adriamycin resistance via suppressing MDR1 expression through sponging HuR and miR-184 in chronic myelogenous leukaemia cells[J]. *FEBS Lett*, 2019, 593(15): 1993-2007.

(张西倩 编辑)

本文引用格式: 陈禹鑫, 殷文婕, 蒋壮, 等. RNA结合蛋白ELAVL1与肿瘤进展的关系研究[J]. *中国现代医学杂志*, 2021, 31(13): 65-70.

Cite this article as: CHEN Y X, YIN W J, JIANG Z, et al. Review on relationship between RNA-binding protein ELAVL1 and tumor progression[J]. *China Journal of Modern Medicine*, 2021, 31(13): 65-70.